

## (54) APPLICATION DRUG

(11) 59-199628 (A) (43) 12.11.1984 (19) JP  
 (21) Appl. No. 58-73307 (22) 25.4.1983  
 (71) SEKISUI KAGAKU KOGYO K.K. (72) MICHIHARU ANDOU(3)  
 (51) Int. Cl<sup>3</sup>. A61K9/70,A61L15/06//C09J7/02

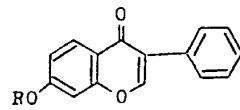
**PURPOSE:** An application drug, obtained by laminating a pressure-sensitive adhesive layer, consisting of a copolymer of a methacrylic acid ester or acrylic acid ester and vinylpyrrolidone, and containing a chemical on one surface of a base material sheet, capable of exhibiting drug effect in a short time after the application thereof, and effective for a long term.

**CONSTITUTION:** An application drug obtained by laminating a pressure-sensitive adhesive layer, consisting of a copolymer of a methacrylic acid ester or acrylic acid ester and vinylpyrrolidone, and containing a chemical, e.g. a nitro based compound such as isosorbide dinitrate or nitroglycerol on a base material sheet, e.g. a flexible sheet impermeable to chemicals such as polyethylene, polypropylene or ethylene-vinyl acetate copolymer. The chemical is percutaneously absorbed in a time as short as about 30min, reaches the effective concentration in blood and then is absorbed constantly for about 24hr thereafter. The application drug is well compatible with the skin. The content of the vinylpyrrolidone is preferably 1~60mol% in the above-mentioned copolymer.

(54) REMEDY FOR HYPOOVARIANISM  
 (11) 59-199630 (A) (43) 12.11.1984 (19) JP  
 (21) Appl. No. 58-74575 (22) 26.4.1983  
 (71) TAKEDA YAKUHIN KOGYO K.K. (72) IWAO YAMAZAKI(1)  
 (51) Int. Cl<sup>3</sup>. A61K31/35//C07D31/36

**PURPOSE:** The titled remedy, containing an isoflavone derivative, and capable of treating hypoovarianism such as climacteric disturbance or infertility by enhancing the action of estrogen.

**CONSTITUTION:** A remedy for hypoovarianism obtained by incorporating a compound of the formula (R is H, or lower alkyl), e.g. 7-hydroxy-isoflavone; white or yellowish brown crystal compound, soluble readily in dimethylformamide (DMF), etc., somewhat easily in ethanol, etc. and sparingly in water. The compound of the formula individually has no action of estrogen (hereinafter abbreviated to E) but effect on enhancement of the E action and is capable of enhancing the overial E action with reduced secretion in patients with climacteric disturbance or infertility and usable for treating the diseases. The dose thereof is 1~30mg/kg/day, preferably 5~10mg/kg/day for oral administration and administered once a day. The dose is, if necessary, divided into two or three portions.



## (54) METHOD FOR COLLECTING HUMAN URINARY THIOL PROTEASE

## INHIBITOR

(11) 59-199631 (A) (43) 12.11.1984 (19) JP  
 (21) Appl. No. 58-73556 (22) 25.4.1983  
 (71) NIHON CHEMICAL RESEARCH K.K. (72) YOSHIKAZU YUKI(2)  
 (51) Int. Cl<sup>3</sup>. A61K35/22//A61K37/64

**PURPOSE:** To collect the titled inhibitor in high yield, by bringing a human urine into contact with a specific adsorbent or adsorbent resin at a specific pH, adsorbing human urinary thiol protease inhibitor selectively thereon, and separating the adsorbed inhibitor.

**CONSTITUTION:** A human urine is brought into contact with an aluminum silicate based adsorbent, e.g. kaolin, bentonite or "Asp<sup>®</sup>" adsorbent, or a porous polystyrene based adsorbent resin, e.g. "Amberlite XAD-7<sup>®</sup>", at 4~6 pH to adsorb selectively human urinary thiol protease inhibitor thereon. The adsorbed inhibitor is then separated to collect the aimed human urinary thiol protease inhibitor, which is favorable as a remedy for myodystrophy and renal hypertension, etc. The above-mentioned inhibitor is a protein and is preferably obtained from a raw material derived from a human without antigenicity for medicinal uses. The raw material derived from a human without antigenicity for medicinal uses. The above-mentioned adsorbent is inexpensive, and the sufficient amount thereof to be added is as low as  $\leq 1\%$  (wt./vol.).

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭59-199630

⑬ Int. Cl.<sup>3</sup>  
A 61 K 31/35  
// C 07 D 311/36

識別記号  
AEK

序内整理番号  
7330-4C  
7169-4C

⑭ 公開 昭和59年(1984)11月12日

発明の数 1  
審査請求 未請求

(全 3 頁)

⑮ 卵巣機能低下症治療剤

⑯ 特 願 昭58-74575

⑰ 出 願 昭58(1983)4月26日

⑱ 発明者 山崎巖

宝塚市雲雀丘山手1丁目9番21

号

⑲ 発明者 澤陽一

門真市千石東町19番11号

⑳ 出願人 武田薬品工業株式会社

大阪市東区道修町2丁目27番地

㉑ 代理人 弁理士 天井作次

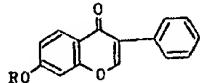
明細書

1. 発明の名称

卵巣機能低下症治療剤

2. 特許請求の範囲

一般式



(式中、Rは水素または低級アルキルを表わす)  
で示される化合物を含有してなる卵巣機能低下症治療剤。

3. 発明の詳細な説明

本発明はヒトの卵巣で産生され、または体外から投与される卵胞ホルモン (Estrogen、以下Eといふ) の作用を増強せしめ、これにより更年期障害や不妊症等の卵巣機能低下症を治療する医療に関する。

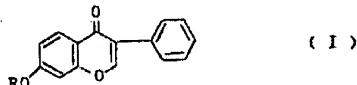
更年期障害は更年期 (大体45~60才) の女性において、その卵巣機能低下によるE分泌減少の結果、身体の諸代謝に変化が起り、またこれ

が自律神経中枢である間脳に関与して発症するものであり、その症状は熱感、冷え症、のぼせ、心悸亢進等の血管運動神経障害様症状、頭痛、めまい、不眠等の精神神経障害様症状、しびれ感、知覚過敏、知覚鈍麻等の知覚障害症状、腰痛、肩こり、関節痛等の運動器管障害症状、発汗亢進、口内乾燥感等の皮膚分泌系障害症状、その他、肥満、りいそう、更年期糖尿病、老人性膀胱炎、皮膚搔痒、疲労、動脈硬化、心臓病等多様な症状を呈する。これらは更年期障害症状に対し、合成E剤、アンドロゲン剤およびそれらの合剤投与により、体内分泌の低下した卵胞ホルモンを代償する療法が著効を奏し、従来より更年期障害に対する主要な治療法であったが、これらの合成ホルモン剤は不正出血や発癌の危険性があるため、近年はこれらの療法は行われない傾向にある。その他の治療法としては、精神安定剤、抗抑うつ剤、自律神経遮断剤、末梢血行改善剤、漢方薬等の投与が行われているが、いずれも有効性が低い。

他方、出産可能な年令の女性 (大体40才台前

半まで)の5~10%に当る人が該当しているといわれる不妊症は種々の原因により発症するが、その中で、卵巣機能が低下しE分泌が少いために生ずる卵巣発育不全、排卵障害、子宮発育不全、受精卵着床障害、早期流産等による不妊がある。これらの不妊症に対しては主として合成E剤、プロゲステロン剤等の投与が行なわれている。しかしながらこれらの薬剤はその反応に個体差が大きいという欠点がある。

本発明者らは、一般式(I)



(式中、Eは水素または低級アルキルを表わす)  
で示される化合物が、それ自体はE作用をもたないが、E作用を増強する効果をもつと見出しそれらの化合物が更年期障害ならびに不妊症患者において、分泌の低下している卵巣性Eの作用を増強し、これらの疾患の治療に供しうることを明らかにした。

なお一般式(Ⅰ)で示される化合物中一部のものについては、毛細血管増強剤(フランス医薬特許第1065号)、血管症、炎症およびビタミンP欠乏症の治療剤(ベルギー特許第586723号)、体圧増加剤、筋肉活動増強剤、非可動化性骨多孔症治療剤(特公昭54-1339号)、抗分解的代謝剤、強壮剤(特開昭53-53657号)、心筋および肺の不全治療剤(特開昭53-133635号)等として用いられることが知られているが、本発明で明らかにされた、卵巣機能低下症治療剤としての用途に関しては、これまで全く知られていなかったものである。

以下の実験例で、一般式 (I) で示される化合物の代表的なものとして 7-ヒドロキシ-イソフラン (以下、化合物 (I) と略称する) と 7-イソプロピルオキシ-イソフラン (以下、化合物 (II) と略称する) を用いて、その開環性と作用の增强効果を明らかにする。

### 缺歐例 1

### 幼若期換殼除ラットにおけるアービドロキシ-

特圖昭59-199630(2)

上記一般式(I)中、Rで示される低級アルキルとしては、直鎖状でも分枝状でもよく、たとえばメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチルなどが挙げられる。一般式(I)で示される化合物は、たとえば2-ヒドロキシ-4-RO基置換フェニルベンジルケトンを常法により開環することにより得ることができるが、Rが低級アルキルのものは、7-ヒドロキシ-1ソフラボンをアルキル化して得ることもできる。

本説明で使用される一般式(I)で表わされる化合物はいずれも白色乃至淡黄褐色の結晶性化合物であり、ジメチルホルムアミド、クロロホルムに溶けやすく、エタノール、アセトンにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

これら化合物の毒性は、後記実験例3からも明  
らかのようにいずれも経口投与および皮下投与で、  
技術的限界量(5,000~10,000mg/kg)  
ウスまたはラットに投与してもこれら化合物に起  
因すると考えられる死亡例はなく、中毒症状も體  
められなかったことより、極めて低毒性である。

イソフランのβ作用増強効果  
 内因性E作用を除去するため  
 郎瘻摘除後11日の3日目 Sprague-Dawley  
 系ラット1群5~7匹とし、ゴマ油に溶解したエ  
 ストロンの皮下投与および1%ヒドロキシプロピ  
 ルセルロース水溶液に懸濁した化合物(I)の経  
 口投与をそれぞれ単独または併用して3日間処置  
 し、4日目に剖検して子宮重量を測定した。前1  
 表に示すように、化合物(I)は日量50および  
 100mg/kgで子宮重量増加作用がなかったが、  
 エストロンの子宮重量増加作用を増強した。

第一表

エストロン 日量 ( $\mu g/kg$ )	化合物(I) 日量 ( $\mu g/kg$ )	動物数	子宮減直量 ( $\mu g$ 標準誤差)
0	0	5	37.4 $\pm$ 0.8
0	50	7	35.3 $\pm$ 1.7
0	100	7	35.9 $\pm$ 1.0
1.0	0	6	52.6 $\pm$ 2.3
1.0	50	6	60.8 $\pm$ 4.1
1.0	100	6	70.6 $\pm$ 2.7 <sup>第</sup>

差：エストロン日量  $1.0\mu\text{g}/\text{kg}$  投与群と比較して  
有意 ( $P < 0.01$ )

第2表

## 実験例2

幼若卵巢摘除ラットにおける7-イソプロピルオキシ-1イソフランのE作用増強効果

内因性E作用を除去するために卵巢摘除後11日の33日令Sprague-Dawley系ラットを用い、1群7匹とし、コマ油に溶解したエストロンの皮下投与および1%ヒドロキシプロピルセルロース水溶液に懸濁した化合物(II)の経口投与をそれぞれ単独または併用して3日間処置し、4日目に剖検して子宮重量を測定した。第2表に示すように、化合物(II)は日量50および200mg/kgで子宮重量増加作用がなかったが、エストロンの子宮重量増加作用を増強した。

(以下余白)

エストロン日量 ( $\mu$ g/kg)	化合物(II)日量 (mg/kg)	動物数	子宮重量 (g ± 標準誤差)
0	0	7	29.2 ± 0.9
0	50	7	32.2 ± 1.3
0	200	7	34.7 ± 1.2
0.5	0	7	36.3 ± 1.9
0.5	50	7	39.6 ± 2.4
0.5	200	7	51.3 ± 5.3*
1.0	0	7	51.9 ± 4.2
1.0	50	7	58.2 ± 2.6
1.0	200	7	71.5 ± 7.4†

\*: エストロン日量0.5 $\mu$ g/kg投与群と比較して

有意( $P < 0.05$ )

†: エストロン日量1.0 $\mu$ g/kg投与群と比較して

有意( $P < 0.05$ )

## 実験例3 急性毒性

5週令のICR系マウスおよび5週令の

Sprague-Dawley系ラットの雄性をそれぞれ1

群10匹とし、オリーブ油に懸濁した化合物(I)または(II)の各々2,500、5,000および10,000mg/kgを経口投与または1,250、2,500および5,000mg/kgを皮下投与し、14日間観察した。いずれの群においても化合物(I)または(II)に起因すると考えられる死亡例はなく、中毒症状も認められず、LD<sub>50</sub>の算出は不可能であった。

一般式(I)で示される本化合物の人体への投与量は、経口投与で一般に1日量1~30mg/kg、好みしくは5~10mg/kg程度であり、投与に際しては、適宜溶解された錠剤を、本化合物が1日量として200~600mg程度に、1日1回経口的に服用すればよいが、必要に応じて2、3回に分服してもよい。なお剤形としては、常法に従い、錠剤またはカプセル剤とするのが有利である。即ち、乳糖、微粉等の賦形剤、ヒドロキシプロピルセルロース等の結合剤、およびステアリン酸マグネシウム等の滑潤剤を用いて錠剤またはカプセル剤を製造することができる。また、錠剤は必要に

応じて錠衣を施してもよい。

以下に製剤を実施例として示すが、製剤はこれのみに限定されるものではない。

## 実施例1 製剤

I) 7-イソプロピルオキシ-1イソフラン	200g
II) 乳糖	15g
III) 微粉	44g
IV) ECG-505	10g
V) ステアリン酸マグネシウム	1g

上記のI)~V)を混合し、直径8.5mmの普通面の素続1000個を製造した。

## 実施例2 カプセル剤

I) 7-ヒドロキシ-1イソフラン	200g
II) 乳糖	40g
III) 微粉	50g
IV) ヒドロキシプロピルセルロース	7g
V) ステアリン酸マグネシウム	3g

上記のI)~V)を混合し、1号カプセル

1000錠に充填した。

代理人弁理士 天井作次

